

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-302197

(43) 公開日 平成11年(1999)11月2日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 47/12		A 6 1 K 47/12	J
9/08		9/08	E
31/725		31/725	

審査請求 未請求 請求項の数9 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平10-122715

(22) 出願日 平成10年(1998)4月17日

(71) 出願人 000195524
生化学工業株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号

(72) 発明者 高橋 信之
東京都東村山市萩山町1-8-60

(72) 発明者 北村 登紀
東京都杉並区天沼3-16-3

(54) 【発明の名称】 ヒアルロン酸安定化組成物

(57) 【要約】

【課題】 長期保存しても、ヒアルロン酸の低分子化およびpH変化が極めて少ないヒアルロン酸含有組成物、特に溶液組成物を提供する。

【解決手段】 ヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩と、酒石酸、コハク酸、酢酸、グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸および乳酸から選ばれる1又は2以上の物質またはその薬学的に許容される塩とを含有する、ヒアルロン酸含有組成物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩と、下記物質群から選ばれる1又は2以上の物質またはその薬学的に許容される塩とを含有するヒアルロン酸含有組成物。

(物質群) 酒石酸、コハク酸、酢酸、グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸、乳酸

【請求項2】 下記の性質を有する溶液組成物である請求項1記載のヒアルロン酸含有組成物。

(性質)

(1) 組成物のpHが6～8である。

(2) 組成物を遮光かつ60℃の条件下で2週間保存したときに、下記の性質を有する。

(a) 保存開始時のpHを基準としたとき、保存後のpHの変化が±0.1以下である。

(b) 保存開始時のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の重量平均分子量を100%とした時、保存後の当該重量平均分子量の相対値が70%以上である。

【請求項3】 組成物中のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の重量平均分子量が50万～400万である、請求項1又は2記載の組成物。

【請求項4】 組成物中のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の濃度が0.05～2.5%(W/V)である、請求項1～3のいずれか1項記載の組成物。

【請求項5】 組成物中のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の濃度が0.05～0.4%(W/V)である、請求項4記載の組成物。

【請求項6】 組成物中の下記物質群から選ばれる1又は2以上の物質またはその薬学的に許容される塩の濃度が0.01～10%である、請求項1～5のいずれか1項記載の組成物。

(物質群)

酒石酸、コハク酸、酢酸、グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸、乳酸

【請求項7】 組成物中のエンドトキシン濃度が、0.1EU/mL以下である、請求項1～6のいずれか1項記載の組成物。

【請求項8】 ヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩が、ヒアルロン酸ナトリウムである、請求項1～7のいずれか1項記載の組成物。

【請求項9】 下記物質群から選ばれる1又は2以上の物質またはその薬学的に許容される塩からなる、ヒアルロン酸含有溶液のpH変化抑制剤。

(物質群)

酒石酸、コハク酸、酢酸、グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸、乳酸

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ヒアルロン酸を含有する組成物に関し、より詳細には、組成物の溶液を長

期保存してもpH変化及び分子量低下が極めて少ないヒアルロン酸含有組成物に関する。また本発明は、ヒアルロン酸含有溶液のpH変化抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 本発明に最も近い先行技術について説明する。

【0003】 特開平8-104642号公報には、ヒアルロン酸溶液にクエン酸および/またはクエン酸塩が添加されてなるヒアルロン酸ナトリウム注射液用安定化組成物が記載されている。

【0004】 特開平9-227385号公報には、(A) ヒアルロン酸および/またはヒアルロン酸塩、および(B) ポリカルボン酸およびその塩、ポリオール、糖質並びにアミノ酸およびその塩よりなる群から選ばれる少なくとも1種の粘度安定化剤を含有してなり、且つ37℃における粘度が2,000センチポイズ未満である水溶液からなることを特徴とする眼手術補助剤が記載されている。ポリカルボン酸およびその塩として具体的には、クエン酸ナトリウムおよびカルボキシビニルポリマーが記載されている。

【0005】 特開平10-72376号公報には、(A) ヒアルロン酸およびヒアルロン酸塩よりなる群から選ばれる少なくとも一種の第1の化合物、並びに(B) 粘度安定化剤として、ポリオール、ポリカルボン酸、ポリカルボン酸塩および糖質よりなる群から選ばれる少なくとも一種の第2の化合物を含有してなり、粘度が2～2000mm2/Sであることを特徴とする点眼水溶液が記載されている。ポリカルボン酸およびその塩として具体的には、クエン酸ナトリウムおよびカルボキシビニルポリマーが記載されている。ポリカルボン酸として具体的には、クエン酸およびカルボキシビニルポリマーが記載されている。またポリカルボン酸塩として具体的には、クエン酸塩およびエデト酸二ナトリウムが記載されている。

【0006】 上記先行技術は、いずれもヒアルロン酸の安定化(低分子化の抑制)を主目的としているが、pH変化を抑制するという技術思想については記載もないし示唆もない。

【0007】 また酒石酸、コハク酸、酢酸、グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸及び乳酸からなる物質群から選ばれる1又は2以上の物質またはその薬学的に許容される塩をヒアルロン酸に共存させた組成物や、これらの物質をヒアルロン酸含有組成物のpH変化抑制剤として用いることについて記載も示唆もない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 特に医薬品としてヒアルロン酸製剤を提供するためには、ヒアルロン酸製剤の長期保存による種々の変化を極力抑え、ヒアルロン酸製剤製造時の物性を極力維持せしめることが望まれる。

【0009】 第1に、ヒアルロン酸は長期保存によって

低分子化するため、その低分子化が抑制された安定なヒアルロン酸製剤を提供することが望まれてきており、これについては前記したような先行技術が存在する。加えて、長期保存によるpHの変化が極めて少ないヒアルロン酸製剤が提供できれば、長期保存後であってもヒアルロン酸製剤製造時の物性にさらに近い状態でヒアルロン酸製剤が提供できる。

【0010】特に低濃度のヒアルロン酸溶液製剤を提供し保存する場合においては、低分子化等の物性変化が非常に起こりやすいため、ヒアルロン酸溶液製剤製造時の物性に極力近い状態のまま保持せしめることが特に必要とされる。

【0011】本発明の目的は、長期保存してもヒアルロン酸が安定に保持、すなわち低分子化が極力抑制され、かつpH変化が極めて少ないヒアルロン酸含有組成物を提供することである。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ヒアルロン酸含有組成物に共存せしめる物質について鋭意検討を行った。ヒアルロン酸にクエン酸を共存させた公知の組成物では、長期保存によるヒアルロン酸の低分子化は抑制されるものの、pHは比較的大きく変化することが示された。

【0013】さらに検討を行った結果、ヒアルロン酸に添加剤、具体的には酒石酸、コハク酸、酢酸、グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸又は乳酸を共存させると、長期保存によるヒアルロン酸の低分子化が抑制されるだけでなく、pHの変化も顕著に抑制されることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0014】すなわち本発明は、下記のヒアルロン酸含有組成物（以下、単に「本発明組成物」という）である。

【0015】(A)ヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩と、下記物質群から選ばれる1又は2以上の物質またはその薬学的に許容される塩とを含有するヒアルロン酸含有組成物。

(物質群)酒石酸、コハク酸、酢酸、グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸、乳酸

【0016】(B)下記の性質を有する溶液組成物である上記(A)記載のヒアルロン酸含有組成物。

(性質)

(1)組成物のpHが6～8である。

(2)組成物を遮光かつ60℃の条件下で2週間保存したときに、下記の性質を有する。

(a)保存開始時のpHを基準としたとき、保存後のpHの変化が±0.1以下である。

(b)保存開始時のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の重量平均分子量を100%とした時、保存後の当該重量平均分子量の相対値が70%以上である。

【0017】(C)組成物中のヒアルロン酸またはその薬

学的に許容される塩の重量平均分子量が50万～400万である、上記(A)又は(B)記載の組成物。

【0018】(D)組成物中のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の濃度が0.05～2.5%(W/V)である、上記(A)～(C)のいずれか1つに記載の組成物。

【0019】(E)組成物中のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の濃度が0.05～0.4%(W/V)である、上記(D)記載の組成物。

【0020】(F)組成物中の下記物質群から選ばれる1又は2以上の物質またはその薬学的に許容される塩の濃度が0.01～10%である、上記(A)～(E)のいずれか1つに記載の組成物。

(物質群)酒石酸、コハク酸、酢酸、グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸、乳酸

【0021】(G)組成物中のエンドトキシン濃度が、0.1EU/mL以下である、上記(A)～(F)のいずれか1つに記載の組成物。

【0022】(H)ヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩が、ヒアルロン酸ナトリウムである、上記(A)～(G)のいずれか1つに記載の組成物。

【0023】また本発明は、下記のヒアルロン酸含有溶液のpH変化抑制剤（以下、単に「本発明抑制剤」という）である。

【0024】(I)下記物質群から選ばれる1又は2以上の物質またはその薬学的に許容される塩からなる、ヒアルロン酸含有溶液のpH変化抑制剤。

(物質群)酒石酸、コハク酸、酢酸、グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸、乳酸

【0025】

【発明の実施の形態】以下、本発明組成物についてさらに詳細に説明する。

【0026】<1>ヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩

本発明組成物で用いるヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の由来は特に限定されず、鶏冠、臍帯、ヒアルロン酸を産生する微生物等から分離、精製されたヒアルロン酸を用いることができる。特に、高純度に精製され、医薬として混入が許されない物質を実質的に含まないものが好ましい。

【0027】ヒアルロン酸の薬学的に許容される塩としては、例えば、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等の無機塩基との塩、又はジエタノールアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、アミノ酸塩等の有機塩基との塩のうち、薬学的に許容される塩を用いることができる。なかでもヒアルロン酸ナトリウムであることが好ましい。

【0028】ヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の重量平均分子量は、特に限定されないが、50万～400万程度が好ましく、60万～250万程度がよ

り好ましく、60万～120万程度がさらに好ましい。

【0029】本発明組成物中のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の濃度も特に限定されないが、溶液組成物として提供する場合は0.05～2.5%(W/V)であることが好ましい。また本発明組成物は特に低濃度のヒアルロン酸含有溶液組成物において非常に有用であることから、本発明組成物を溶液組成物として提供する場合のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は0.05～0.8%(W/V)であるものがより好ましく、0.05～0.4%(W/V)であるものが特に好ましい。

【0030】なおヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の誘導体も、本発明において用いることができる。

【0031】＜2＞添加剤

本発明組成物で用いる添加剤は、酒石酸、コハク酸、酢酸、グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸及び乳酸からなる群から選ばれる1又は2以上の物質若しくはその薬学的に許容される塩であり、本発明組成物中のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩を安定化（低分子化を抑制）し、本発明組成物のpH変化を抑制する作用を有する。この作用は、公知の添加剤であるクエン酸ナトリウムに比して顕著である。なお後述の実施例に記載されている低分子化抑制およびpH変化抑制の結果からみると、これらの添加剤の中でも乳酸、グルタミン酸、酒石酸、リンゴ酸またはコハク酸が好ましく、特に乳酸またはグルタミン酸が好ましい。

【0032】上記添加剤の薬学的に許容される塩としては、例えば、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等の無機塩基との塩、又はジエタノールアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、アミノ酸塩等の有機塩基との塩のうち、薬学的に許容される塩を用いることができる。

【0033】上記添加剤は、生理学上許容され、医薬として使用できる程度の純度であり、かつ医薬として混入が許されない物質を実質的に含まないものが好ましい。

【0034】上記添加剤は、活性炭処理等によりエンドトキシン濃度を低減させておくことが好ましい。

【0035】本発明組成物中の上記添加剤の濃度も特に限定されないが、溶液組成物として提供する場合は0.01～10%(W/V)であることが好ましく、0.01～1%(W/V)であることがより好ましく、0.1～1%(W/V)であることが極めて好ましい。

【0036】本発明組成物で用いる上記添加剤は、その主として本発明抑制剤の有効成分として用いることができ、これにより本発明抑制剤が提供される。

【0037】本発明組成物は、上述のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩と、添加剤とを混合することによって製造することができる。なお、本発明組成物

を溶液組成物として提供する場合には、上述のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩および添加剤を、生理学的に許容され、かつ上述のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩および添加剤を溶解可能な溶媒に溶解することによって製造することができる。上述のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩および添加剤を溶解可能な溶媒としては、例えば水（蒸留水）や生理食塩液等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0038】なお本発明組成物を溶液組成物として製造する際には、本発明組成物のpHが6～8となるように、必要に応じて適宜pHを調整する必要がある。もちろん、上述のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩および添加剤を溶媒に溶解させた時のpHが既に6～8の範囲にあるならば、敢えてpHを調整する必要はない。しかしこの場合でも、pH6～8の範囲における所望の特定pHに調整するために、必要に応じて適宜pHを調整することもできる。

【0039】pHの調整方法は特に限定されないが、例えば後述の緩衝剤を適宜添加してpHを調整する方法が挙げられる。

【0040】本発明組成物を溶液組成物として製造する際には、本発明組成物の生理食塩液に対する浸透圧比が1.0～1.2となるように、必要に応じて適宜浸透圧比を調整することが好ましい。もちろん、上述のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩および添加剤を溶媒に溶解させた時の生理食塩液に対する浸透圧比が既に1.0～1.2の範囲にあるならば、敢えて浸透圧比を調整する必要はない。しかしこの場合でも、前記浸透圧比の範囲における所望の特定浸透圧比に調整するために、必要に応じて適宜浸透圧比を調整することもできる。

【0041】浸透圧比の調整方法は特に限定されないが、例えば後述の緩衝剤、塩化ナトリウム等の塩類、糖類等を適宜添加する方法等が挙げられる。

【0042】このようにして得られた溶液組成物として本発明組成物は、さらに活性炭に接触させることによって、エンドトキシン濃度を0.1EU/mL以下とすることが好ましい。

【0043】＜3＞本発明組成物の性質

本発明組成物は、上述したヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩と、上述した添加剤とを含有している組成物であり、溶液組成物とした場合に下記の性質を有していることを特徴とする。

(1) 組成物のpHが6～8である。

(2) 組成物を遮光かつ60℃の条件下で2週間保存したときに、下記の性質を有する。

(a) 保存開始時のpHを基準としたとき、保存後のpHの変化が±0.1以下である。

(b) 保存開始時のヒアルロン酸またはその薬学的に許容

される塩の重量平均分子量を100%とした時、保存後の当該重量平均分子量の相対値が70%以上である。

【0044】溶液組成物としての本発明組成物のpHは、pHメーターを用いる等、当業者に周知慣用の技術を用いて測定することができる。

【0045】また、本発明組成物中のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の重量平均分子量は、極限粘度からLaurent式等を用いて求める方法や、光散乱法等、当業者に周知慣用の技術を用いて測定することができる。

【0046】なお、溶液組成物としての本発明組成物中のエンドトキシン濃度は、0.1 EU/mL以下であることが好ましい。本発明組成物中のエンドトキシン濃度は、当業者に周知慣用のエンドトキシンの測定法を用いて測定することができるが、カプトガニ・アメボサイト・ライセート成分を用いるリムルス試験法が好ましい。なおEU（エンドトキシン単位）は、日本工業規格 生化学試験通則（JISK 8008）に従って測定・算出できる。

【0047】また溶液組成物としての本発明組成物の生理食塩液に対する浸透圧比は1.0～1.2であることが好ましい。

【0048】なお本発明組成物には、生理学的に許容され、本発明組成物中のヒアルロン酸またはその薬学的に許容される塩の低分子化を引き起こさず、本発明組成物の長期保存によるpH変化を惹起せず、かつ上述した本発明組成物の性質を維持する限りにおいて、さらに他の物質を適宜添加してもよい。このような物質としては、医薬担体や薬理活性成分等を挙げることができる。

【0049】医薬担体としては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、崩壊剤、緩衝剤、等張化剤、保存剤、無痛化剤、界面活性剤、乳化剤、溶解補助剤、懸濁化剤、分散剤、基剤、粘着剤等、通常医薬に用いられるものが例示される。これら医薬担体の中でも、本発明組

ヒアルロン酸ナトリウム

（鶏冠由来、重量平均分子量82万～95万） 0.08%

塩化ナトリウム 0.9%

リン酸二水素ナトリウム 0.1 mM

リン酸水素二ナトリウム 1.5 mM

添加剤 0.6%

【0056】このヒアルロン酸含有組成物を遮光かつ60℃の条件下で2週間保存して、保存開始時、1週間目及び2週間目のそれぞれの時点における重量平均分子量及びpHを測定した。なお重量平均分子量は、第十三改正日本薬局方一般試験法第36項粘度試験法に従って極限粘度を測定し、Laurentらの式により算出した。また保存開始時の重量平均分子量を100%とした時の相対値を算出した。

【0057】またpHは、ガラス電極によるpH計によって測定し、保存開始時のpHとの差を算出した。

成物の長期保存によるpH変化をより一層抑制するために、緩衝剤を添加することが好ましい。緩衝剤は、pH6～8の範囲で緩衝作用を発揮するものが好ましく、例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、アミノ酢酸、安息香酸ナトリウム、エタノールアミン、アルギニン、エチレンジアミンまたはこれらの混合物が例示されるが、これらに限定されるものではない。

【0050】薬理活性成分としては、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン、ケラタン硫酸等のグリコサミノグリカン等が挙げられる。

【0051】本発明組成物は、そのまま医薬品として投与するための最終剤形として用いることができ、あるいは他の最終剤形医薬品の原料として使用することもできる。

【0052】本発明組成物をそのまま医薬品として投与する場合の最終剤形は、投与方法、投与部位等に応じて当業者が適宜設定することができるが、例えば注射剤、点眼剤、外用剤等が例示される。この場合、本発明組成物をアンプル、バイアル、注射用シリンジ、点眼用容器、外用剤用容器等の適当な容器に充填・密封し、そのまま流通させあるいは保存して投与に供することができる。

【0053】

【実施例】次に、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、この実施例は本発明の一例を示すものであり、これに限定されるものではない。

【0054】まず、本実施例において共通して用いた方法等について説明する。

【0055】下記処方により、ヒアルロン酸含有組成物（溶液組成物）を製造した。

【0058】（実施例1）添加剤として、未添加（添加剤を加えない）、クエン酸ナトリウム（公知）、酒石酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リンゴ酸ナトリウムおよびエデト酸ナトリウム（エチレンジアミン四酢酸；EDTA）をそれぞれ用いて、前述の処方でヒアルロン酸含有組成物を製造し、前述の条件で保存して、前述の方法で重量平均分子量及びpHを測定・算出した。

【0059】重量平均分子量の結果を表1に、pHの結果を表2に示す。なお表の中で、開始時、1Wおよび2

Wは、それぞれ保存開始時、1週間目および2週間目を意味する。またNDは測定・算出していないことを意味する。

【0060】

【表1】

表 1

	重量平均分子量					
	実測値 (x10KDa)			開始時に対する相対値 (%)		
	開始時	1 W	2 W	開始時	1 W	2 W
未添加	93	60	47	100	64.5	50.5
クエン酸ナトリウム	92	82	75	100	89.1	81.5
酒石酸ナトリウム	93	81	77	100	87.1	82.8
コハク酸ナトリウム	93	80	75	100	86.0	80.6
酢酸ナトリウム	95	77	70	100	81.1	73.7
リンゴ酸ナトリウム	91	79	ND	100	86.8	ND
エデト酸ナトリウム	82	44	ND	100	53.7	ND

【0061】

【表2】

表 2

	pH					
	実測値			開始時との差		
	開始時	1 W	2 W	開始時	1 W	2 W
未添加	7.28	7.31	7.36	0	+0.03	+0.08
クエン酸ナトリウム	7.45	7.66	7.82	0	+0.21	+0.37
酒石酸ナトリウム	7.32	7.37	7.42	0	+0.05	+0.10
コハク酸ナトリウム	7.35	7.42	7.45	0	+0.07	+0.10
酢酸ナトリウム	7.40	7.44	7.47	0	+0.04	+0.07
リンゴ酸ナトリウム	7.26	7.30	ND	0	+0.04	ND
エデト酸ナトリウム	5.14	5.16	ND	0	+0.02	ND

【0062】（実施例2）添加剤として、未添加（添加剤を加えない）、クエン酸ナトリウム（公知）、L-グルタミン酸、グリシンおよび乳酸ナトリウムをそれぞれ用いて、前述の処方方でヒアルロン酸含有組成物を製造し、前述の条件で保存して、前述の方法で重量平均分子量及

びpHを測定・算出した。

【0063】重量平均分子量の結果を表3に、pHの結果を表4に示す。

【0064】

【表3】

表 3

	重量平均分子量					
	実測値 (x10KDa)			開始時に対する相対値 (%)		
	開始時	1 W	2 W	開始時	1 W	2 W
未添加	8.4	6.7	5.4	100	79.8	64.3
クエン酸ナトリウム	8.7	8.0	7.2	100	92.0	82.8
L-グルタミン酸	8.7	8.2	7.6	100	94.3	86.2
グリシン	8.7	7.4	6.4	100	85.1	73.6
乳酸ナトリウム	8.6	8.2	7.7	100	95.3	89.5

【0065】

【表4】

表 4

	pH					
	実測値			開始時との差		
	開始時	1 W	2 W	開始時	1 W	2 W
未添加	7.28	7.31	7.36	0	+0.03	+0.08
クエン酸ナトリウム	7.45	7.66	7.82	0	+0.21	+0.37
L-グルタミン酸	7.35	7.42	7.45	0	+0.07	+0.10
グリシン	7.40	7.44	7.47	0	+0.04	+0.07
乳酸ナトリウム	7.35	7.42	7.45	0	+0.07	+0.10

【0066】以上の結果から、添加剤を添加しない(未添加)場合は、pHの変化は少ないが分子量の低下が大きいことが明らかとなった。また添加剤として公知のクエン酸ナトリウムを用いた場合は分子量の低下は少ないがpHの変化が大きいことが明らかとなった。また添加剤としてポリカルボン酸の一種であるエデト酸ナトリウムを用いた場合は、pHの変化は少ないが分子量の低下が大きいことが明らかとなった。

【0067】それに対し、添加剤として酒石酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、L-グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸ナトリウムまたは乳酸ナトリウムをそれぞれ用いた場合は、分子量の低下も少なく、またpHの変化も少ないことが明らかとなった。

【0068】このように、ポリカルボン酸(塩)の中でも、特定のポリカルボン酸(塩)のみがヒアルロン酸の低分子化抑制とpH変化抑制の両方の効果を兼ね備えていることが本発明者らにより初めて明らかにされた。

【0069】

【発明の効果】本発明組成物は、ヒアルロン酸またはそ

の薬学的に許容される塩と、添加剤として下記物質群から選ばれる1又は2以上の物質またはその薬学的に許容される塩とを含有している。

(物質群)酒石酸、コハク酸、酢酸、グルタミン酸、グリシン、リンゴ酸、乳酸

【0070】このような組成物構成を選択することにより、特に溶液組成物形態において長期保存によるヒアルロン酸の低分子化及びpH変化を公知の組成物に比して顕著に抑制でき、これにより、長期保存後であっても組成物製造時の物性に極めて近い組成物を提供することができる。また本発明組成物の構成を選択することにより、本発明組成物を溶液組成物として製造する際、ヒアルロン酸を溶媒と混合して溶解させる時のヒアルロン酸の低分子化を抑制することができる。したがって本発明組成物は、特に低分子化等の物性変化が起こりやすい低濃度のヒアルロン酸溶液において極めて有用である。

【0071】このような本発明組成物を用いることにより、長期保存が可能、取扱いが容易、安全かつ有効な医薬品を提供することができる。

【0072】また、本発明抑制剤は上記添加剤からなるヒアルロン酸含有溶液のpH変化抑制剤であり、ヒアル

ロン酸含有溶液のpH変化のみならず低分子化も顕著に抑制することができる。